

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织  
国际局



543091

(43) 国际公布日:  
2004年8月12日(12.08.2004)

PCT

(10) 国际公布号:  
WO 2004/067495 A1

- (51) 国际分类号<sup>7</sup>: C07C 229/36, 227/14, A61K 31/198, 31/221
- (21) 国际申请号: PCT/CN2003/000096
- (22) 国际申请日: 2003年1月28日(28.01.2003)
- (25) 申请语言: 中文
- (26) 公布语言: 中文
- (71) 申请人(对除美国以外的所有指定国): 中国科学院上海药物研究所(SHANGHAI INSTITUTE OF MATERIA MEDICA, CHINESE ACADEMY OF SCIENCES) [CN/CN]; 中国上海市太原路294号, Shanghai 200031 (CN).
- (72) 发明人;及
- (75) 发明人/申请人(仅对美国): 杨玉社(YANG, Yushe) [CN/CN]; 汤磊(TANG, Lei) [CN/CN]; 程汝运(JI, Ruyun) [CN/CN]; 陈凯先(CHEN, Kaixian) [CN/CN]; 中国上海市太原路294号中国科学院上海药物研究所, Shanghai 200031 (CN).
- (74) 代理人: 隆天国际知识产权代理有限公司(LUNG TIN INTERNATIONAL INTELLECTUAL PROPERTY AGENT LTD.); 中国北京市朝阳区慧忠路5号远大中心B座18层, Beijing 100101 (CN).
- (81) 指定国(国家): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NC, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW
- (84) 指定国(地区): ARIPO专利(GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚专利(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), 欧洲专利(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SI, SK, TR), OAPI专利(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

根据细则4.17的声明:

- 关于申请人在国际申请日有权申请并被授予专利(细则4.17(ii))对除美国以外的所有指定国
- 发明人资格(细则4.17(iv))仅对美国

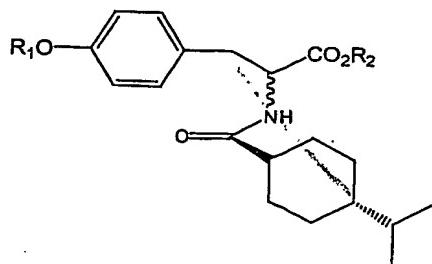
本国际公布:

- 包括国际检索报告。

所引用双字母代码和其它缩写符号, 请参考刊登在每期PCT公报期刊起始的“代码及缩写符号简要说明”。

(54) Title: ALANINES COMPOUNDS, METHOD OF PREPARING THEM AND THEIR USE

(54) 发明名称: 丙氨酸类化合物、其制备方法和用途



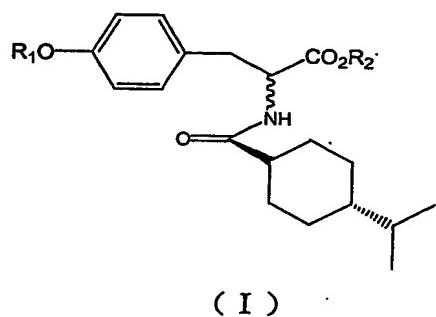
( I )

(57) Abstract: The present invention provides alanines compounds of formula (I) or their salts (I) in the formula (I), the configuration of a-carbon atom of alanine is R or S; R1 is hydrogen, unsubstituted or substituted C1&lowbar;6 alkyl, unsubstituted or substituted aromatic ring or aromatic heterocyclic ring. R2 is hydrogen, unsubstituted or substituted C1&lowbar;6 alkyl. The present invention also provides two methods of preparing these compounds or their salts, and their use in preparing anti II type diabetic medicine.



## (57) 摘要

本发明提供式(I)所示的丙氨酸类化合物或其盐：



式(I)中，丙氨酸 $\alpha$ 位碳原子的构型为R或S型；R<sub>1</sub>表示氢原子、可被取代的C<sub>1-6</sub>烷基或可被取代的芳香环基或芳香杂环基；R<sub>2</sub>表示氢原子或可被取代的C<sub>1-6</sub>烷基。本发明还提供该类化合物或其盐的两种制备方法和该类化合物或其盐在制备抗II型糖尿病药物上的应用。

## 丙氨酸类化合物、其制备方法和用途

### 技术领域

本发明涉及药物化学和内分泌治疗学领域，具体涉及丙氨酸类化合物的合成及其在制  
5 备抗 II 型糖尿病药物中的用途。

### 发明背景

II 型糖尿病是一种代谢紊乱性疾病，病人主要表现为血糖浓度升高（空腹血糖浓度大于 130 mg/dL）及糖尿。持续的高血糖会导致许多并发症的产生，如视网膜、肾脏、神经系统病变，尤其心血管并发症是糖尿病患者致死致残的主要原因[Shinkai, H. *Exp. Opin. Ther. Patents.* 2000, 10:596]。所以控制病人的血糖水平对于延缓或阻断并发症的产生极为重要。目前临幊上主要用磺酰脲类促进胰岛素分泌的药物和双胍类药物等控制病人血糖。由于胰岛素抵抗是 II 型糖尿病发病的主要原因，所以胰岛素增敏剂是抗 II 型糖尿病药物研究的一个重要方向。1997 年上市了第一个噻唑烷二酮类胰岛素增敏剂曲格列酮，该药物及后来上市的同类药物匹格列酮和罗格列酮，在临幊上都能很好地控制病人血糖，但噻唑烷二酮类药物在上市后均表现出了不同程度的肝脏毒性[Henry, R. R. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* 1997, 26, 553]，其中曲格列酮因肝毒性较大而被撤出市场。由于该类化合物的毒性被怀疑与其结构中的噻唑烷二酮环有关，所以非噻唑烷二酮类胰岛素增敏剂的合成和开发逐渐成为了抗 II 型糖尿病药物研究的一个主要方向。

20 以上文献均全文引入本说明书作为参考。

本发明的一个目的是提供具有胰岛素增敏活性的新型丙氨酸类化合物及其药学上可接受的盐。

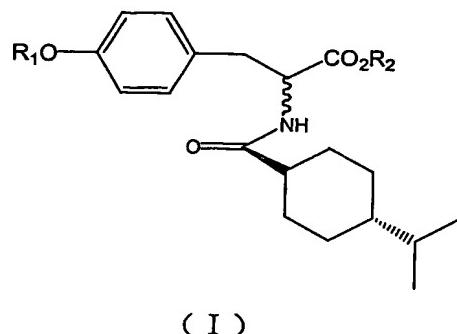
本发明的另一个目的是提供该类化合物及其盐的制备方法。

本发明的再一个目的是提供该类化合物及其盐在制备抗 II 型糖尿病药物上的应用。

25

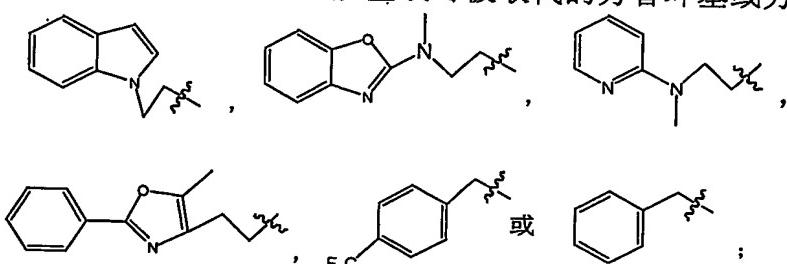
### 发明概述

本发明提供具有如下式（I）结构的丙氨酸类化合物及其盐：



式 ( I ) 中, 丙氨酸  $\alpha$  位碳原子的构型为 R 或 S 型;

$R_1$  表示氢原子、可被取代的  $C_{1-6}$  烷基或可被取代的芳香环基或芳香杂环基, 例如



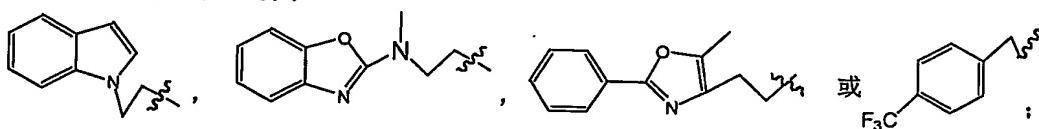
$R_2$  表示氢原子或可被取代的  $C_{1-6}$  烷基。

本发明还提供具有上述式 ( I ) 结构的丙氨酸类化合物及其盐的两种制备方法。

第一种制备方法包括以下步骤:

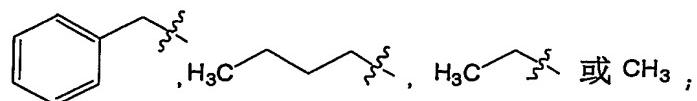
- (1) 反式-4-异丙基环己烷甲酸 N-羟基丁二酰亚胺酯 (化合物 A) 与 L-酪氨酸甲酯  
10 或 D-酪氨酸甲酯在惰性溶剂中进行缩合反应得到 2-[N-(反式-4-异丙基环己烷酰基)  
氨基]-3-(4-羟基苯基)丙酸甲酯 (化合物 B);

- (2) 化合物 B 与相应的杂环烷基醇或芳香醇进行 Mitsunobu 反应, 再用无机碱水解得  
式 ( I ) 化合物, 其中  $R_1$  为



- 15  $R_2$  为 H; 或

化合物 B 与相应的烷基卤化物在碱性条件下进行醚化反应, 得到式 ( I ) 化合物, 其  
中  $R_1$  为



- $R_2$  为 H; 或

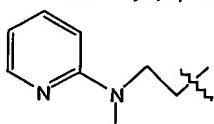
化合物B水解，得到式(I)化合物，其中R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>均为H原子；

(3) 根据需要，制备成相应的药学上可接受的盐。

第二种制备方法包括以下步骤：

(1) 化合物B与氨基受保护的2-甲基氨基乙醇缩合后去保护，再与过量2-氟吡啶回

5 流缩合，然后用碱水解得到式(I)化合物，其中R<sub>1</sub>为



R<sub>2</sub>为H；

(2) 根据需要，制备成相应的药学上可接受的盐。

本发明进一步提供式(I)所示丙氨酸类化合物及其盐在制备抗II型糖尿病药物上

10 的应用。

### 发明详述

除非特别注明，本文所用的术语具有如下定义：

“C<sub>1-6</sub>烷基”表示含1—6个碳原子的饱和或不饱和、取代或非取代的直链、支链

15 烷烃链，具体地可列举如甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、异戊基、新戊基、叔戊基、1-甲基丁基、2-甲基丙基、己基、异己基、1-甲基戊基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、2-甲基丁基、1,1-二甲基丁基、1,2-二甲基丁基、1,3-二甲基丁基、2,3-二甲基丁基、3,3-二甲基丁基、1-乙基丁基、2-乙基丁基、1,1,2-三甲基丙基、1,2,2-三甲基丙基、1-乙基-1-甲基丙基、1-乙基-2-甲基丙基等。这些基团中，以甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基等碳原子数为1-4个的烷基为佳，以甲基、乙基和丙基为更佳，以甲基、乙基为最佳。

“芳基”表示芳香族烃基，以6-14个碳原子的芳基为佳，具体地为苯基、甲苯基、二甲苯基、联苯基、萘基、茚基、蒽基、菲基，更佳的为苯基或萘基，最佳的为苯基。

“芳香杂环基”表示含有1-4个选自氧原子、氮原子或硫原子的杂原子的五元或六元  
25 杂芳基，呋喃基、噻吩基、吡咯基、咪唑基、噁唑基、吡唑基、异噁唑基、异噁唑基、吡啶基、嘧啶基、哒嗪基、吡嗪基、三唑基、四唑基等。这些基团中，以噻吩基、呋喃基、噁唑基、异噁唑基和噁唑基为佳，更佳的为噻吩基、噁唑基和异噁唑基。

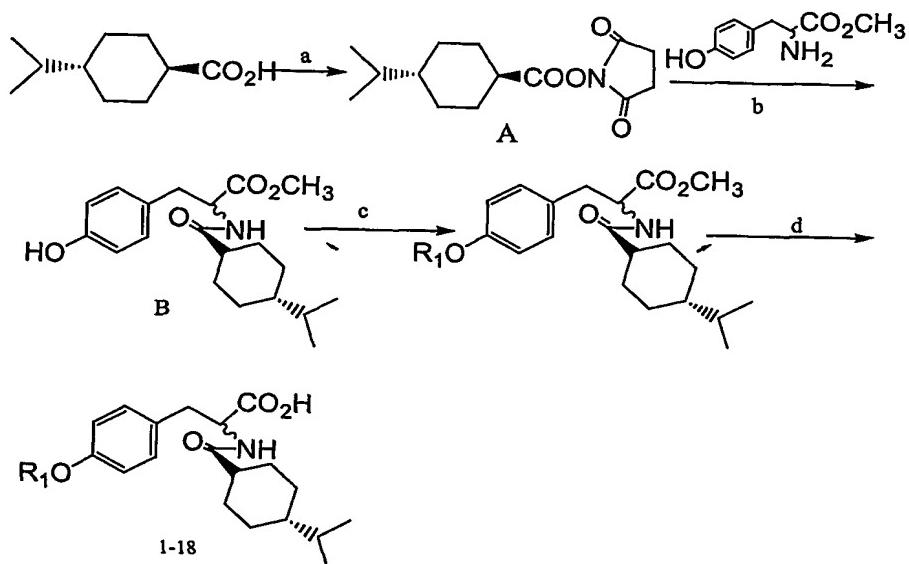
“可被取代的烷基”、“可被取代的芳基”和“可被取代的芳香杂环基”分别表示上述“烷基”、“芳基”和“芳香杂环基”可任选地被选自卤原子、烷基、烷氧基、酰氧基、

-OH、-NH<sub>2</sub>、NO<sub>2</sub>、-NHAc 的基团取代。

“药学上可接受的盐”具体地可列举与盐酸、氢溴酸、氢氟酸、硫酸、硝酸、磷酸等无机酸的盐，与甲酸、乙酸、丙酸、草酸、丙二酸、琥珀酸、富马酸、马来酸、乳酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、苦味酸、甲磺酸、乙磺酸等有机酸和天冬氨酸、谷氨酸等酸性氨基酸的酸加成盐，或与碱形成的盐，如钠、钾、钙、铝等无机碱的盐，铵盐，甲胺盐，乙胺盐，乙醇胺盐等，或与赖氨酸、精氨酸、鸟氨酸等碱性氨基酸形成的盐。

本发明的式(I)所示丙氨酸类化合物及其盐按如下流程进行制备。

### 流程 I



例示：N-羟基丁二酰亚胺，二环己基碳二亚胺；b. 氯仿；c. R<sub>1</sub>-OH, 三苯基膦，偶氮二羧酸二乙酯；或 RX, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, DMF；d. 1N 氢氧化锂，四氢呋喃/甲醇(3:1)。

流程 I 的实施方式列举如下：

1. 反式-4-异丙基环己烷甲酸 (Shinkai H.J.Med.Chem.1989,32,1436-1441) 与 N-羟基

15 丁二酰亚胺 (HOSu) 及二环己基碳化二亚胺以 (DCC) 脱水得到反式-4-异丙基环己烷甲酸 N-羟基丁二酰亚胺酯 (化合物 A)。化合物 A 与 L-酪氨酸甲酯或 D-酪氨酸甲酯在惰性溶剂如氯仿、二氯甲烷、乙醚、四氢呋喃中；于 -10—50℃ 缩合反应 0.1-72 小时得到 2-[N-(反式-4-异丙基环己烷甲酰基)氨基]-3-(4-羟基苯基)丙酸甲酯 (化合物 B)。最佳反应条件为在氯仿中于室温下反应 24 小时。

20 化合物 B 和相应的杂环烷基醇或芳香醇进行 Mitsunobu 反应，再用无机碱水解得化合物 1-8。Mitsunobu 反应采用的溶剂为无水四氢呋喃、无水乙醚、氯仿、二氯甲烷等无水

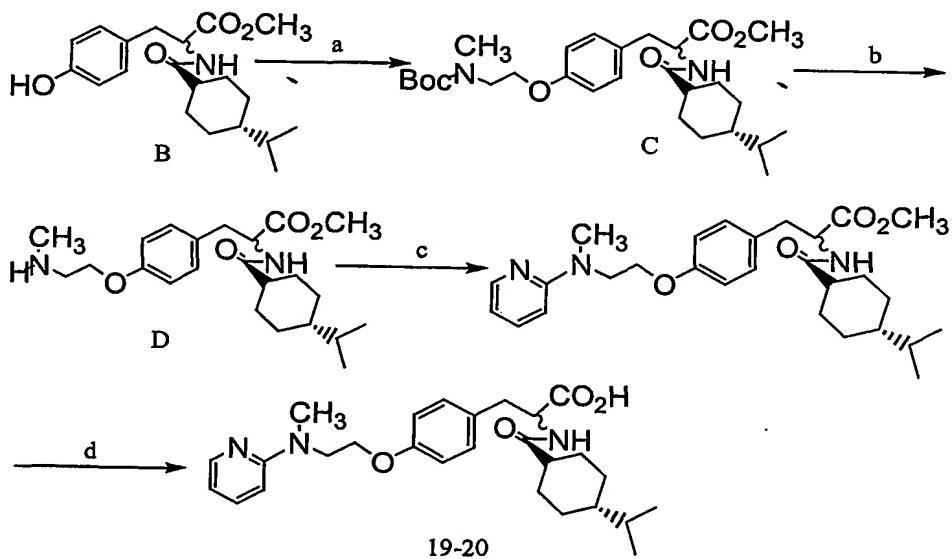
惰性溶剂，反应温度 0 - 100℃，反应时间为 0.1—3 天。水解反应适合的无机碱为氢氧化钠、氢氧化锂、氢氧化钾、碳酸钠、碳酸钾、碳酸锂等，水解温度-10—100℃，溶剂为四氢呋喃-甲醇按不同比例组成混合溶剂，或其他惰性溶剂如氯仿、二氯甲烷、苯和适合的醇如乙醇、丙醇、异丙醇等按不同比例组成混合溶剂。最佳水解条件为以四氢呋喃-甲醇  
5 (3: 1) 为溶剂，在室温以氢氧化锂水解 24 小时。

2. 用相应的烷基卤化物在碱性条件下和化合物 B 进行醚化反应，得到化合物 9-16。醚化反应适合的无机碱为氢氧化钠、氢氧化锂、氢氧化钾、碳酸钠、碳酸钾、碳酸锂等，醚化温度-10—180℃，合适的溶剂为二甲基甲酰胺、DMSO、水等，反应时间为 1—72 小时。  
10

3. 由化合物 B 直接水解得到化合物 17-18。

4. 根据需要，制备成相应的药学上可接受的盐。

## 流程 II



15 例示：a. 三苯基膦，偶氮二羧酸二乙酯，2-(N-苄氧羰基-N-甲氨基)乙醇，四氢呋喃； b. 三氟醋酸，二氯甲烷； c. 2-氟吡啶，回流； d. 1N 氢氧化锂，四氢呋喃/甲醇(3:1)。

## 流程 II 的实施方式列举如下：

- 20 1. 用与流程 I 相同的方法制得化合物 B。
2. 将化合物 B 与叔丁氧羰基 (Boc) 保护的 2-甲氨基乙醇缩合得 (2S)-2-[N-(反式-4-异丙基环己基甲酰基)氨基]-3-[4-(N-甲基-N-叔丁氧羰基氨基乙氧基)苯基]丙酸甲酯 (化合物 C)，缩合反应采用的溶剂为无水四氢呋喃、无水乙醚、氯仿、二氯甲烷等无

水惰性溶剂，反应温度 0 - 100℃，反应时间为 0.1—3 天。化合物 C 用三氟醋酸在-10 - 50℃下反应 1-72 小时脱去保护基得(2S)-2-[N-(反式-4-异丙基环己烷甲酰基)氨基]-3-[4-(N-甲基氨基乙氧基)苯基]丙酸甲酯（化合物 D），化合物 D 再与过量 2-氟吡啶回流缩合得化合物 19-20 的前体酯，然后用碱水解得化合物 19-20。水解反应适合的无机碱为氢氧化钠、氢氧化锂、氢氧化钾、碳酸钠、碳酸钾、碳酸锂等，水解温度-10—100℃，溶剂为四氢呋喃-甲醇按不同比例组成混合溶剂，或其他惰性溶剂如氯仿、二氯甲烷、苯和适合的醇如乙醇、丙醇、异丙醇等按不同比例组成混合溶剂。最佳水解条件为以四氢呋喃-甲醇（3: 1）为溶剂，在室温以氢氧化锂水解 24 小时。

3. 根据需要，制备成相应的药学上可接受的盐。

10

本发明的式 (I) 所示丙氨酸类化合物中，具有代表性的化合物如下：

- (1) (2S)-2-[N-(反式-4-异丙基环己烷甲酰基)氨基]-3-[4-[2-(5-甲基-2-苯基-4-噁唑)乙氧基]苯基]丙酸；
- (2) (2S)-2-[N-(反式-4-异丙基环己烷甲酰基)氨基]-3-[4-[2-[N-甲基-N-(2-苯并噁唑)氨基]乙氧基]苯基]丙酸 (3)；
- (3) (2R)-2-[N-(反式-4-异丙基环己烷甲酰基)氨基]-3-[4-[2-(5-甲基-2-苯基-4-噁唑)乙氧基]苯基]丙酸 (2)；
- (4) (2R)-2-[N-(反式-4-异丙基环己烷甲酰基)氨基]-3-[4-[2-[N-甲基-N-(2-苯并噁唑)氨基]乙氧基]苯基]丙酸；
- (5) (2S)-2-[N-(反式-4-异丙基环己烷甲酰基)氨基]-3-[4-[2-(1-吲哚)乙氧基]苯基]丙酸；
- (6) (2R)-2-[N-(反式-4-异丙基环己烷甲酰基)氨基]-3-[4-[2-(1-吲哚)乙氧基]苯基]丙酸；
- (7) (2S)-2-[N-(反式-4-异丙基环己烷甲酰基)氨基]-3-[4-(4-三氟甲基苯甲氧基)苯基]丙酸；
- (8) (2R)-2-[N-(反式-4-异丙基环己烷甲酰基)氨基]-3-[4-(4-三氟甲基苯甲氧基)苯基]丙酸；
- (9) (2S)-2-[N-(反式-4-异丙基环己烷甲酰基)氨基]-3-[4-苯甲氧基苯基]丙酸；
- (10) (2R)-2-[N-(反式-4-异丙基环己烷甲酰基)氨基]-3-[4-苯甲氧基苯基]丙酸；
- (11) (2S)-2-[N-(反式-4-异丙基环己烷甲酰基)氨基]-3-(4-丁氧苯基)丙酸；

(12) (2R)-2-[N-(反式-4-异丙基环己烷甲酰基)氨基]-3-(4-丁氧苯基)丙酸;

(13) (2S)-2-[N-(反式-4-异丙基环己烷甲酰基)氨基]-3-(4-乙氧苯基)丙酸;

(14) (2R)-2-[N-(反式-4-异丙基环己烷甲酰基)氨基]-3-(4-乙氧苯基)丙酸;

(15) (2S)-2-[N-(反式-4-异丙基环己烷甲酰基)氨基]-3-(4-甲氧苯基)丙酸;

5 (16) (2R)-2-[N-(反式-4-异丙基环己烷甲酰基)氨基]-3-(4-乙氧苯基)丙酸;

(17) (2S)-2-[N-(反式-4-异丙基环己烷甲酰基)氨基]-3-(4-羟基苯基)丙酸;

(18) (2R)-2-[N-(反式-4-异丙基环己烷甲酰基)氨基]-3-(4-羟基苯基)丙酸;

(19) (2S)-2-[N-(反式-4-异丙基环己烷甲酰基)氨基]-3-[4-[2-[N-甲基-N-(2-吡啶)氨基]乙氧]苯基]丙酸;

10 (20) (2R)-2-[N-(反式-4-异丙基环己烷甲酰基)氨基]-3-[4-[2-[N-甲基-N-(2-吡啶)氨基]乙氧]苯基]丙酸;

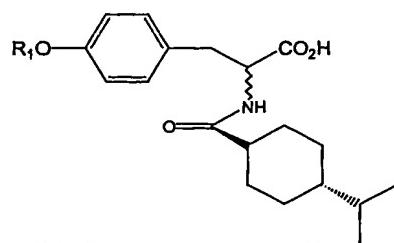
(21) (2S)-2-[N-(反式-4-异丙基环己烷甲酰基)氨基]-3-(4-羟基苯基)丙酸甲酯);

或

(22) (2R)-2-[N-(反式-4-异丙基环己烷甲酰基)氨基]-3-(4-羟基苯基)丙酸甲酯)。

以上化合物的结构式见表 1。

表 1



化合物编号	R <sub>1</sub>	构型 <sup>a</sup>	化合物编号	R <sub>1</sub>	构型 <sup>a</sup>
1		S	12	H <sub>3</sub> C	R
2		R	13	H <sub>3</sub> C	S
3		S	14	H <sub>3</sub> C	R
4		R	15	CH3	S
5		S	16	CH3	R
6		R	17	H	S
7		S	18	H	R
8	F <sub>3</sub> C		19		S
9		S	20		R
10		R			
5					
11	H <sub>3</sub> C	S			

a : α -位碳原子构型

#### 生物活性测定：

胰岛素增敏剂可促使前脂肪细胞向脂肪细胞分化，以细胞的分化情况为指标，可特异  
10 性地筛选出胰岛素增敏剂。参考文献方法[Kletzein BF. Mol. Pharm. 1991, 41, 393]，用  
3T3-L1 前脂肪细胞模型，以细胞内甘油三脂生成量作为反应细胞分化的指标，对本发明  
的式（I）化合物进行胰岛素增敏活性评价。

3T3-L1 细胞培养于含 10%NBS (新生牛血清) 的 DMEM (Dulbecco's modified Eagle's medium) 培养液中，每 3 天传代一次。将细胞转移到 24 孔培养板中，长满后用 0.5mmol/L IBMX(异丁基甲基黄嘌呤，isobutylmethylxanthine) 和 1  $\mu$  mol/L DEX(地塞米松，dexamethasone) 及 1.0  $\mu$  mol/L 胰岛素 处理 48 小时，同时加入不同剂量的受试药物，继续 5 培养至实验结束。收集细胞，用比色法测定细胞中的甘油三脂和蛋白质含量，计算出给药后细胞内甘油三脂的增加量。

阳性对照组为罗格列酮，溶剂对照组为含 0.1%DMSO 的培养液。测定各化合物在三个不同浓度 (0.01, 0.1, 1  $\mu$  mol/L) 下的甘油三脂的增加量。

本发明的丙氨酸类化合物所具有的胰岛素增敏活性见表 2。由表 2 可知，化合物 1、10 2 具有较强的胰岛素增敏活性。本发明的丙氨酸类化合物可用于控制 II 型糖尿病病人的血糖水平及抑制并发症的形成。

本发明的丙氨酸类化合物无噻唑烷二酮基团，而具有和噻唑烷二酮类化合物相似的胰岛素增敏活性，所以这些化合物有可能成为新型的治疗糖尿病及其并发症的药物。

15

表 2 3T3-L1 细胞内甘油三脂增加百分比

化合物	药物浓度 <sup>a</sup> ( $\mu$ mol/L)		
	0.01	0.1	1
1	1.56	21.18	47.09
2	10.73	16.54	30.68
3	-0.37	6.70	19.97
4	-4.77	5.05	10.97
5	-1.54	-4.64	-6.92
6	ND	ND	ND
7	11.75	5.80	4.68
8	ND	ND	ND
9	6.00	3.35	-0.69
10	ND	ND	ND
11	0.00	0.36	2.23
12	ND	ND	ND
13	1.89	1.83	-4.74
14	ND	ND	ND
15	-0.21	5.99	5.04

16	ND	ND	ND
17	0.22	10.84	0.85
18	ND	ND	ND
19	-1.46	-2.24	-1.62
罗格列酮 <sup>b</sup>	27.20±2.35	34.93±2.14	39.21±2.27

<sup>a</sup> 取三孔细胞的平均值; <sup>b</sup> 对照组样本数 n=22; 表中数值为甘油三脂  
平均增加量 ± 标准偏差; ND 表示未测定活性。

本发明的化合物或其药学上可接受的盐可制成各种制剂，其中包含安全、有效量范围  
5 内的本发明化合物或其药学上可接受的盐及药学上可以接受的载体。

“安全、有效量”指的是：化合物的量足以明显改善病情，而不至于产生严重的副作用。化合物的安全、有效量根据治疗对象的年龄、病情、疗程等具体情况来确定。

“药学上可以接受的载体”指的是：一种或多种相容性固体或液体填料或凝胶物质，它们适合于人使用，而且必须有足够的纯度和足够低的毒性。“相容性”在此指的是组合  
10 物中各组份能和本发明的化合物以及它们之间相互掺和，而不明显降低化合物的药效。药学上可以接受的载体部分例子有纤维素及其衍生物（如羧甲基纤维素钠、乙基纤维素钠、纤维素乙酸酯等），明胶，滑石，固体润滑剂（如硬脂酸、硬脂酸镁），硫酸钙，植物油（如豆油、芝麻油、花生油、橄榄油等），多元醇（如丙二醇、甘油、甘露醇、山梨醇等），乳化剂（如吐温®）、润湿剂（如十二烷基硫酸钠），着色剂，调味剂，稳定剂，抗氧化剂，  
15 防腐剂，无热原水等。

### 优选实施方式

下面结合实施例对本发明作进一步阐述，但这些实施例绝不是对本发明的任何限制。  
所有实施例中，熔点用 MEL-TEMP 熔点仪测定，温度计未校正；<sup>1</sup>H-NMR 用 Varian Mercury  
20 400 核磁共振仪记录，化学位移以 δ (ppm) 表示；分离用硅胶未说明的均为 200–300 目。

实施例 1：(2S)-2-[N-(反式-4-异丙基环己烷甲酰基)氨基]-3-[4-[2-(5-甲基-2-苯基-4-噁唑)乙氧]苯基]丙酸 (1)

(1) 缩合：2-(5-甲基-2-苯基-4-噁唑)乙醇 0.313g (1.54mmol) 和 (S)-(2S)-  
25 -2-[N-(反式-4-异丙基环己烷甲酰基)氨基]-3-(4-羟基苯基)丙酸甲酯 0.535g (1.54mmol)  
在 30mL 无水四氢呋喃中，加入三苯基膦 0.605g (2.31mmol)，于 0°C 缓慢滴加偶氮二羧酸

二乙酯 370 μL (2.31mmol)。室温搅拌 24 小时。减压蒸除溶剂，残留物于乙醚中析出固体，抽滤得白色固体。将该固体以甲醇重结晶，得 (2S)-2-[N-(反式-4-异丙基环己烷甲酰基)氨基]-3-[4-[2-(5-甲基-2-苯基-4-噁唑)乙氧]苯基]丙酸甲酯 0.44g，收率 53.8%。

(2) 水解：将步骤(1)的产物 0.26g (0.5mmol) 溶解在 1mL 四氢呋喃-甲醇 (3: 1) 的混合溶剂中，加入 1N 氢氧化锂水溶液 1mL，室温搅拌 24 小时。加 1N 盐酸调 pH 5，再加水 5 mL，搅拌均匀后抽滤。滤饼以甲醇重结晶得标题化合物 0.2 g，收率 77.2%。m.p. 151-153°C (分解)。 $[\alpha]_D^{25}$  81.1 (c, 0.545, CHCl<sub>3</sub>)。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 0.80(d, J=7.6Hz, 6H, 异丙基-CH<sub>3</sub>), 0.85-1.0(m, 3H, 异丙基-CH, 环己基-CH<sub>2</sub>-), 1.10-1.40(m, 3H, 环己基-CH<sub>2</sub>-, -CH-), 1.50-1.72(m, 4H, 环己基-CH<sub>2</sub>-), 2.00(m, 1H, 环己基-CH-), 2.35(s, 3H, 噁唑基-CH<sub>3</sub>), 2.75(dd, J=14Hz, 9.9Hz, 1H, Ph-CH-), 2.90(t, J=6.6Hz, 2H, 噁唑基-CH<sub>2</sub>-), 2.96(dd, J=14Hz, 4.7Hz, 1H, Ph-CH-), 4.17(t, J=6.6Hz, 2H, -CH<sub>2</sub>O-), 4.21(m, 1H, -CHCOO-), 6.81(d, J=8.8Hz, 2H, Ph-H), 7.13(d, J=8.8Hz, 2H, Ph-H), 7.50(m, 3H, Ph-H), 7.92(m, 3H, Ph-H, -NH), 12.6(s, 1H, -COOH); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 10.0, 19.9, 25.8, 28.8, 29.2, 29.5, 32.6, 36.1, 43.0, 45.9, 53.0, 66.2, 114.3, 126.2, 127.0, 128.0, 128.5, 130.3, 130.4, 132.1, 145.9, 157.8, 160.0, 175.8, 176.3。

元素分析, C<sub>31</sub>H<sub>38</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub> (518):

计算值 C, 71.81; H, 7.34; N, 5.41;

实测值 C, 71.49; H, 7.24; N, 5.36。

IR (KBr): 3282.3, 2933.2, 1710.6, 1631.5, 1554.4, 1513.9, 1251.6, 684.6 cm<sup>-1</sup>; EI-MS(m/z): 518(1, M<sup>+</sup>), 186(100); HRMS: 518.2772 (C<sub>31</sub>H<sub>38</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>)。

实施例 2: (2R)-2-[N-(反式-4-异丙基环己烷甲酰基)氨基]-3-[4-[2-(5-甲基-2-苯基-4-噁唑)乙氧]苯基]丙酸 (2)

以 (2R)-2-[N-(反式-4-异丙基环己烷甲酰基)氨基]-3-(4-羟基苯基)丙酸甲酯 ((R)-B) 为原料，用与实施例 1 相同的制备方法制得标题化合物。m.p. 151-153°C (分解)。 $[\alpha]_D^{25}$  -82.5 (c, 0.217, CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H NMR 与实施例 1 标题化合物相同。

元素分析, C<sub>31</sub>H<sub>38</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub> (518):

计算值 C, 71.81; H, 7.34; N, 5.41;

实测值 C, 71.40; H, 8.16; N, 5.33。

IR(KBr): 3282.3, 2933.2, 2854.2, 1712.5, 1633.4, 1554.4, 1513.9, 1249.7, 1176.4, 715.5,

686.5 cm<sup>-1</sup>。

实施例 3: (2S)-2-[N-(反式-4-异丙基环己烷甲酰基)氨基]-3-[4-[2-[N-甲基-N-(2-苯并噁唑)氨基]乙氧]苯基]丙酸 (3)

化合物 D 0.11g (0.21mmol) 于 2ml 四氢呋喃中, 加入三乙胺 240 μl (0.51mmol), 2-氯苯并噁唑 40mg(0.26mmol)。室温搅拌 24 小时。减压蒸除四氢呋喃, 残留物与乙酸乙酯 4ml 混合, 混悬液再与饱和碳酸氢钠水溶液 4ml 搅拌均匀。静置分取乙酸乙酯层, 无水硫酸钠干燥。残留物于石油醚: 乙酸乙酯=1: 1 的混合溶剂中析出白色固体。该固体用氢氧化锂水解得目标物 0.042 g, 收率 39.6%。m.p. 179-180°C (分解)。[α]<sub>D</sub><sup>25</sup> 81.1 (c, 0.535, CHCl<sub>3</sub>) ;

<sup>1</sup>H NMR(DMSO): δ = 0.81(d, J=6.9Hz, 6H), 0.80-1.0(m, 3H), 1.15-1.40(m, 3H), 1.60(m, 4H), 1.95(m, 1H), 2.78(dd, J=13.5Hz, 7.3Hz, 1H), 2.96(dd, J=13.5Hz, 4.8Hz, 1H), 3.20(s, 3H), 3.82(t, J=5.5Hz, 2H), 4.10(m, 1H), 4.20(t, J=5.5Hz, 2H), 6.78(d, J=8.4Hz, 2H), 6.95(t, J=7.7Hz, 1H), 7.00(d, J=8.4Hz, 2H), 7.10(t, J=7.0Hz, 1H), 7.28(d, J=8.3Hz, 1H), 7.35(d, J=8.0Hz, 1H), 7.40(d, J=7.3Hz, 1H)。

元素分析, C<sub>29</sub>H<sub>37</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub> (507):

计算值 C, 68.64; H, 7.30; N, 8.28;

实测值 C, 68.45; H, 7.49; N, 8.21。

IR(KBr): 3322.8, 2935.2, 2865.7, 1731.8, 1648.9, 1589.1, 1513.9, 1465.7, 1247.7, 1250.3, 925.7, 740.5 cm<sup>-1</sup>; EI-MS(m/z): 507(12, M<sup>+</sup>), 148(100)。

实施例 4: (2R)-2-[N-(反式-4-异丙基环己烷甲酰基)氨基]-3-[4-[2-[N-甲基-N-(2-苯并噁唑)氨基]乙氧]苯基]丙酸 (4)

以 (R) -B 为原料, 用与实施例 3 相同的制备方法制得标题化合物。m.p. 179-180°C。

<sup>1</sup>H NMR 与化合物 3 相同。

元素分析, C<sub>29</sub>H<sub>37</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub> (507):

计算值 C, 68.64; H, 7.30; N, 8.28;

实测值 C, 68.64; H, 7.22; N, 8.08。

EI-MS(m/z): 507(6, M<sup>+</sup>), 148(100)。

**实施例 5: (2S)-2-[N-(反式-4-异丙基环己烷甲酰基)氨基]-3-[4-[2-(1-吲哚)乙氧]苯基]丙酸 (5)**

以 2-(1-吲哚)乙醇和化合物 (S)-B 为原料, 其它步骤类似于实施例 1, 反应液蒸除四氢呋喃后残留物在甲醇中析出固体。再用氢氧化锂水解得目标物, 收率 39.6%。

<sup>5</sup> <sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.81(d, J=6.9Hz, 6H), 0.80-1.10(m, 3H), 1.30-1.45(m, 3H), 1.70-1.90(m, 4H), 1.99(m, 1H), 3.07(dd, J=14.3Hz, 6.2Hz, 1H), 3.15(dd, J=14.3Hz, 5.2Hz, 1H), 4.23(t, J=5.5Hz, 2H), 4.50(t, J=5.5Hz, 2H), 4.75(m, 1H), 5.89(d, J=6.6Hz, 1H), 6.50(d, J=3.9Hz, 1H), 6.76(d, J=8.4Hz, 2H), 7.00(d, J=8.4Hz, 2H), 7.11(t, J=7.3Hz, 1H), 7.24(m, 2H), 7.40(d, J=8.1Hz, 1H), 7.62(d, J=7.7Hz, 1H); IR(KBr): 3305.4, 2933.2, 2863.8, 1712.5, 1650.8, 1513.9, 10 1463.7, 1242.0, 742.5 cm<sup>-1</sup>; EI-MS(m/z): 476(11, M<sup>+</sup>), 144(100); HRMS: 476.2670 (C<sub>29</sub>H<sub>36</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>)。

**实施例 6: (2R)-2-[N-(反式-4-异丙基环己烷甲酰基)氨基]-3-[4-[2-(1-吲哚)乙氧]苯基]丙酸 (6)**

<sup>15</sup> 以 (R)-B 为原料, 用与实施例 5 相同的制备方法制得标题化合物。

<sup>1</sup>H NMR 与化合物 5 相同; IR(KBr): 3291.9, 2933.2, 2863.8, 1712.5, 1650.8, 1513.9, 1463.7, 1242.0, 742.5 cm<sup>-1</sup>。

**实施例 7: (2S)-2-[N-(反式-4-异丙基环己烷甲酰基)氨基]-3-[4-(4-三氟甲基苯甲氧)苯基]丙酸 (7)**

<sup>20</sup> 以 4-三氟甲基苄醇和化合物 (S)-B 为原料, 无水乙醚作溶剂, 其它步骤同化合物 21 的合成。收率 60.6%。m.p. 171-172°C。[α]<sub>D</sub><sup>25</sup> 53.9 (c, 0.285, CHCl<sub>3</sub>)。<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.81(d, J=6.7Hz, 6H), 1.0(m, 3H), 1.40(m, 3H), 1.70-1.90(m, 4H), 2.05(m, 1H), 3.08(dd, J=5.5Hz, 14.1Hz, 1H), 3.19(dd, J=5.5Hz, 14.3Hz, 1H), 4.80(m, 1H), 5.08(s, 2H), 5.98(d, J=6.4Hz, 1H), 6.88(d, J=8.2Hz, 2H), 7.08(d, J=8.2Hz, 2H), 7.52(d, J=8.0Hz, 2H), 7.62(d, J=8.2Hz, 2H)。

元素分析, C<sub>27</sub>H<sub>32</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>4</sub>·1/2H<sub>2</sub>O (500):

计算值 C, 64.80; H, 6.60; N, 2.80;

实测值 C, 65.20; H, 6.43; N, 3.01。

<sup>30</sup> IR(KBr): 3328.6, 2931.3, 1731.8, 1612.2, 1511.9, 1328.7, 1243.9, 1166.7, 1124.3, 1068.4,

1018.2, 827.3 cm<sup>-1</sup>; EI-MS(m/z): 491(3, M<sup>+</sup>), 159(100)。

实施例 8: (2R)-2-[N-(反式-4-异丙基环己烷甲酰基)氨基]-3-[4-(4-三氟甲基苯甲氧)苯基]丙酸 (8)

5 以 (R)-B 为原料, 用与实施例 7 相同的制备方法制得标题化合物。m.p. 171-172 °C。

<sup>1</sup>H NMR 与化合物 7 相同; EI-MS(m/z): 491(10, M<sup>+</sup>), 159(100); HRMS: 491.2260 (C<sub>27</sub>H<sub>32</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>4</sub>)。

实施例 9: (2S)-2-[N-(反式-4-异丙基环己烷甲酰基)氨基]-3-[4-苯甲氧基苯基]丙酸 (9)

溴苄 0.137ml(1.14mmol)与 (2S)-2-[N-(反式-4-异丙基环己烷甲酰基)氨基]-3-(4-羟基苯基)丙酸甲酯(化合物 (S)-B) 0.13g(0.38mmol)于 1mL N, N'-二甲基甲酰胺中, 加入磨细的碳酸钾 0.16g(1.14mmol)。70 °C 搅拌 12 小时。冷至 0 °C, 加水 5mL, 乙酸乙酯 2×5mL 萃取, 合并后水洗, 无水硫酸钠干燥。减压蒸除溶剂, 残留物于 5mL 乙醚中析出固体。该固体用氢氧化锂水解得目标物 0.10 g, 收率 62.5%。m.p. 140-142 °C (分解)。[α]<sub>D</sub><sup>25</sup> 70.9 (c, 0.83, CHCl<sub>3</sub>)。

<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.81(d, J=6.9Hz, 6H), 1.0(m, 3H), 1.40(m, 3H), 1.70-1.90(m, 4H), 2.05(m, 1H), 3.04(dd, J=5.5Hz, 13.9Hz, 1H), 3.19(dd, J=5.5Hz, 13.9Hz, 1H), 4.81(m, 1H), 5.01(s, 2H), 6.12(d, J=7.3Hz, 1H), 6.91(d, J=8.4Hz, 2H), 7.08(d, J=8.4Hz, 2H), 7.39(m, 5H)。

20 元素分析, C<sub>26</sub>H<sub>33</sub>NO<sub>4</sub>·1/2H<sub>2</sub>O (432):

计算值 C, 72.22; H, 7.87; N, 3.24;

实测值 C, 72.34; H, 7.71; N, 3.47。

IR(KBr): 3328.6, 2929.4, 2852.2, 1731.8, 1648.9, 1529.3, 1513.9, 1452.2, 1243.9, 1178.3, 1027.9, 732.8, 694.3 cm<sup>-1</sup>; EI-MS(m/z): 423(4, M<sup>+</sup>), 254(24), 91(100)。

25

实施例 10: (2R)-2-[N-(反式-4-异丙基环己烷甲酰基)氨基]-3-[4-苯甲氧基苯基]丙酸 (10)

以 (R)-B 为原料, 用与实施例 9 相同的合成方法制得标题化合物。m.p. 140-142 °C (分解)。<sup>1</sup>H NMR 与化合物 9 相同。

30 元素分析, C<sub>26</sub>H<sub>33</sub>NO<sub>4</sub>·1/2H<sub>2</sub>O (432):

计算值 C, 72.22; H, 7.87; N, 3.24;

实测值 C, 72.36; H, 7.91; N, 3.32。

IR(KBr): 3326.7, 2929.4, 2852.2, 1729.9, 1648.9, 1529.3, 1513.9, 1452.2, 1243.9, 1178.3, 1027.9, 732.8, 694.3 cm<sup>-1</sup>; EI-MS(m/z): 423(12, M<sup>+</sup>), 254(100)。

5

实施例 11: (2S)-2-[N-(反式-4-异丙基环己烷甲酰基)氨基]-3-(4-丁氧苯基)丙酸 (11)

以正溴丁烷和化合物 (S)-B 为原料, 用与实施例 9 类似的合成方法制得标题化合物。

收率 70.3%。m.p. 120-121°C。[α]<sub>D</sub><sup>25</sup> 87.9 (c, 1.145, CHCl<sub>3</sub>)。

10 <sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.82(d, J=6.9Hz, 6H), 0.96(m, 6H), 1.38(m, 3H), 1.50(m, 2H), 1.75-1.90(m, 6H), 2.05(m, 1H), 3.04(dd, J=5.8Hz, 14.3Hz, 1H), 3.19(dd, J=5.5Hz, 14.2Hz, 1H), 3.91(t, J=6.6Hz, 2H), 4.80(m, 1H), 5.99(d, J=7.3Hz, 1H), 6.81(d, J=8.4Hz, 2H), 7.07(d, J=8.4Hz, 2H)。

元素分析, C<sub>23</sub>H<sub>35</sub>NO<sub>4</sub>·1/3H<sub>2</sub>O (395):

15 计算值 C, 69.87, H, 9.03, N, 3.54;

实测值 C, 69.60, H, 8.88, N, 3.64。

IR(KBr): 3305.4, 2933.2, 2869.6, 1716.4, 1646.9, 1544.7, 1513.9, 1245.8, 1178.3, 827.3 cm<sup>-1</sup>; EI-MS(m/z): 389(7, M<sup>+</sup>), 163(100)。

20 实施例 12: (2R)-2-[N-(反式-4-异丙基环己烷甲酰基)氨基]-3-(4-丁氧苯基)丙酸 (12)

以正溴丁烷和 (R)-B 为原料, 用与实施例 9 类似的合成方法制得标题化合物。m.p. 120-121°C。<sup>1</sup>H NMR 与 11 相同。

元素分析, C<sub>23</sub>H<sub>35</sub>NO<sub>4</sub> (389):

25 计算值 C, 70.95; H, 9.00; N, 3.60;

实测值 C, 71.05; H, 9.11; N, 3.93。

IR(KBr): 3320.9, 2869.6, 2933.2, 1731.8, 1652.7, 1612.2, 1544.7, 1511.9, 1243.9, 827.3 cm<sup>-1</sup>; EI-MS(m/z): 389(7, M<sup>+</sup>), 163(67), 220 (100)。

30

实施例 13: (2S)-2-[N-(反式-4-异丙基环己烷甲酰基)氨基]-3-(4-乙氧苯基)丙酸 (13)

以溴乙烷和化合物 (S)-B 为原料, 用与实施例 9 类似的合成方法制得标题化合物。

收率 75.0%。m.p. 168-170°C。[ $\alpha$ ]D<sup>25</sup> 93.2 (c, 1.13, CHCl<sub>3</sub>)。

<sup>5</sup> <sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 0.81(d, J=6.9Hz, 4H), 1.0(m, 3H), 1.40(m, 5H), 1.75-1.90(m, 4H), 2.05(m, 1H), 3.04(dd, J=5.5Hz, 14.0Hz, 1H), 3.17(dd, J=5.1Hz, 14.3Hz, 1H), 4.00(m, 2H), 4.80(m, 1H), 5.97(d, J=7.6Hz, 1H), 6.81(d, J=8.4Hz, 2H), 7.03(d, J=8.3Hz, 2H)。

元素分析, C<sub>21</sub>H<sub>31</sub>NO<sub>4</sub>·1/3H<sub>2</sub>O (367):

计算值 C, 68.66; H, 8.63; N, 3.81;

实测值 C, 68.93; H, 8.43; N, 3.86。

IR(KBr): 3303.5, 2935.2, 2958, 1724.1, 1708.6, 1643.1, 1542.8, 1513.9, 1442.5, 1247.7, 1215, 1176.4, 1051, 525.4 cm<sup>-1</sup>; EI-MS(m/z): 361(16, M<sup>+</sup>), 192(100)。

实施例 14: (2R)-2-[N-(反式-4-异丙基环己烷甲酰基)氨基]-3-(4-乙氧苯基)丙酸 (14)

以溴乙烷和(R)-B 为原料, 用与实施例 9 类似的合成方法制得标题化合物。m.p. 168-170 °C。<sup>1</sup>H NMR 与 13 相同。

元素分析, C<sub>21</sub>H<sub>31</sub>NO<sub>4</sub> (361):

计算值 C, 69.81; H, 8.59; N, 3.87;

实测值 C, 69.40; H, 8.32; N, 3.90。

IR(KBr): 3305.4, 2933.2, 1706.7, 1641.2, 1540.9, 1513.9, 1444.4, 1249.7, 1215, 1049.1, 925.7, 804.2 cm<sup>-1</sup>。

实施例 15: (2S)-2-[N-(反式-4-异丙基环己烷甲酰基)氨基]-3-(4-甲氧苯基)丙酸 (15)

以碘甲烷和化合物 (S)-B 为原料, 用与实施例 9 类似的合成方法制得标题化合物。收率 67.1%。m.p. 149-151°C。[ $\alpha$ ]D<sup>25</sup> 96.5 (c, 0.665, CHCl<sub>3</sub>)。

<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 0.85(d, J=6.6Hz, 6H), 1.00(m, 3H), 1.40(m, 3H), 1.71-1.90(m, 4H), 2.05(m, 1H), 3.10(dd, J=5.9Hz, 14.0Hz, 1H), 3.17(dd, J=5.5Hz, 13.9Hz, 1H), 3.80(s, 3H), 4.80(m, 1H), 5.98(d, J=7.6Hz, 1H), 6.81(d, J=8.8Hz, 2H), 7.03(d, J=8.8Hz, 2H)。

元素分析,  $C_{20}H_{29}NO_4$  (347):

计算值 C, 69.16; H, 8.36; N, 4.03;

实测值 C, 69.06; H, 8.54; N, 4.14。

IR (KBr): 3280.4, 2937.1, 2860, 1720.2, 1646.9, 1542.8, 1515.8, 1440.6, 1249.7, 1215,  
5 1031.7, 829.3  $\text{cm}^{-1}$ ; EI-MS( $m/z$ ): 347(1,  $M^+$ ), 121(100)。

实施例 16: (2R)-2-[N-(反式-4-异丙基环己烷甲酰基)氨基]-3-(4-乙氧苯基)丙酸 (16)

以碘甲烷和(*R*)-B 为原料, 用与实施例 9 类似的合成方法制得标题化合物。m.p. 149-151  
10  $^{\circ}\text{C}$ 。  
 $^1\text{H NMR}$  与 (*S*)-15 相同。

元素分析,  $C_{20}H_{29}NO_4 \cdot 1/3H_2O$ (353):

计算值 C, 67.99; H, 8.41; N, 3.97;

实测值 C, 68.44; H, 8.08; N, 4.07。

IR (KBr): 3274.6, 2939, 2860, 1720, 1645, 1552.4, 1513.9, 1440, 1249.7, 1216.9, 1031.7,  
15 829.3  $\text{cm}^{-1}$ ; EI-MS( $m/z$ ): 347(16,  $M^+$ ), 121(100)。

实施例 17: (2S)-2-[N-(反式-4-异丙基环己烷甲酰基)氨基]-3-(4-羟基苯基)丙酸 (17)

化合物 (*S*)-B 为原料, 氢氧化锂水解得目标物。收率 81.1%。m.p. 156-157  $^{\circ}\text{C}$ 。  
[ $\alpha$ ]\_D<sup>25</sup>  
20 76.4 (c, 0.845,  $\text{CHCl}_3$ )。

$^1\text{H NMR}$ (DMCO-d6):  $\delta = 0.81(\text{d}, J=7.0\text{Hz}, 6\text{H}), 1.0(\text{m}, 3\text{H}), 1.40(\text{m}, 3\text{H}), 1.75-1.90(\text{m}, 4\text{H}),$   
2.15(m, 1H), 2.90(dd,  $J=8.1\text{Hz}, 13.9\text{Hz}$ , 1H), 3.10(dd,  $J=5.1\text{Hz}, 13.9\text{Hz}$ , 1H), 4.82(m, 1H),  
6.72(d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2H), 7.05(d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2H)。

元素分析,  $C_{19}H_{27}NO_4 \cdot 2H_2O$ (369):

25 计算值 C, 61.79; H, 8.40; N, 3.79;

实测值 C, 61.94; H, 8.17; N, 3.84。

IR (KBr): 3303.5, 2937.1, 2861.9, 1619.9, 1546.7, 1517.7, 1446.4, 1232.3, 827.3  $\text{cm}^{-1}$ ;  
EI-MS( $m/z$ ): 333(10,  $M^+$ ), 170(100), 107(84)。

实施例 18: (2R)-2-[N-(反式-4-异丙基环己烷甲酰基)氨基]-3-(4-羟基苯基)丙酸 (18)

以 (R)-B 为原料, 氢氧化锂水解得目标物。m.p. 156-157°C。<sup>1</sup>H NMR 与 17 相同。

元素分析, C<sub>19</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>4</sub>·2/3H<sub>2</sub>O(345):

计算值 C, 66.09; H, 8.21; N, 4.06;

实测值 C, 65.57; H, 8.71; N, 4.03。

IR(KBr): 3309.3, 2939.0, 2861.9, 1745.3, 1726.0, 1619.9, 1517.7, 1548.6, 1444.4, 1230.4, 825.4, 680.8, 538.1 cm<sup>-1</sup>; EI-MS(m/z): 333(10, M<sup>+</sup>), 170(100), 107(54)。

实施例 19: (2S)-2-[N-(反式-4-异丙基环己烷甲酰基)氨基]-3-[4-[2-[N-甲基-N-(2-吡啶)氨基]乙氧]苯基]丙酸 (19)

2-(N-叔丁氧羰基-甲氨基)乙醇 0.19g (1.1mmol)与 (S)-B 0.347g (1mmol)于 15mL 无水四氢呋喃中, 加入三苯基膦 0.38g (1.5mmol), 0°C 缓慢滴加偶氮二羧酸二乙酯 240 μL (1.5mmol)。室温搅拌 24 小时。减压蒸除溶剂, 残留物以石油醚: 乙酸乙酯=2: 1 为洗脱剂, 硅胶 H 柱层析分得一无色粘液 0.21g, 收率 41.6%。

上一步产物无色粘液 0.21g (0.42mmol)于 4.8mL 二氯甲烷中, 加入三氟醋酸 4.8mL, 室温搅拌 1 小时。室温减压蒸除部分溶剂, 残液用饱和碳酸氢钠水溶液调至中性。二氯甲烷 2×10mL 萃取, 合并后水洗, 无水硫酸镁干燥, 抽滤。滤液蒸除溶剂, 残留物于 2mL 2-氟吡啶中回流 24 小时。减压蒸除多余的 2-氟吡啶, 残留物以少量丙酮溶解后以丙酮: 石油醚=1: 2 为洗脱剂, 硅胶 H 柱层析分得一白色固体, 0.081g。用与实施例 1 相同的水解方法得 0.06g 标题化合物, 收率 76.8%。m.p. 158-160°C。[α]<sub>D</sub><sup>25</sup> 30.0 (c, 0.26, CHCl<sub>3</sub>)。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.80 (d, J=7.6Hz, 6H), 0.80-1.00(m, 3H), 1.13-1.40(m, 3H), 1.62-1.82(m, 4H), 1.96(m, 1H), 3.03(d, J=4.4Hz, 2H), 3.10(s, 3H), 3.88(t, J=6.5Hz), 3.98(t, J=6.6Hz), 4.62(m, 1H), 5.40(s, 1H), 6.21(d, J=6.9Hz, 1H), 6.55(m, 1H), 6.75(d, J=8.5Hz, 2H), 6.98(d, J=8.5Hz, 2H), 7.48(m, 1H), 8.03(m, 1H)。

元素分析, C<sub>27</sub>H<sub>37</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>·1/2H<sub>2</sub>O(476):

计算值 C, 68.07; H, 7.98; N, 8.82;

实测值 C, 67.86; H, 7.75; N, 8.79。

IR (KBr): 3299.7, 2931.3, 1720.2, 1637.3, 1608.4, 1511.9, 1425.2, 1247.7, 1213, 1000.9, 763.7 cm<sup>-1</sup>; EI-MS(m/z): 467(2, M<sup>+</sup>), 121(98), 135(100)。

实施例 20: (2R)-2-[N-(反式-4-异丙基环己烷甲酰基)氨基]-3-[4-[2-[N-甲基-N-(2-吡啶)氨基]乙氧]苯基]丙酸 (20)

以 (R)-B 为原料, 用与实施例 19 相同的合成方法制得标题化合物。m.p. 154-155°C。

[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>25</sup> -30.5 (c, 0.19, CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H NMR 与化合物 19 相同; IR (KBr): 3315.1, 2921.7, 2854.2, 1594.9, 1502.3, 1421.3, 1247.7, 765.6 cm<sup>-1</sup>。

实施例 21: (2S)-2-[N-(反式-4-异丙基环己烷甲酰基)氨基]-3-(4-羟基苯基)丙酸甲酯 ((S)-B)

反式-4-异丙基环己烷甲酸 0.7g (4.1mmol) 及 HOSu 0.53g (4.6mmol) 于 14mL 氯仿中, 分次加入 DCC 0.95g (4.6mmol)。加毕室温搅拌 3 小时。滤除产生的固体。滤液中加入冰醋酸 0.4mL, 室温搅拌。2 小时后反应液中加入饱和碳酸氢钠水溶液 10mL, 搅匀, 分去水相。氯仿层以 5mL 水洗, 饱和食盐水洗, 无水硫酸镁干燥, 抽滤。向滤液中加入 L-酪氨酸甲酯 0.80g (4.1mmol), 室温搅拌 24 小时。反应液用 1N 盐酸洗, 水洗, 无水硫酸镁干燥, 抽滤。减压蒸除溶剂, 残留物用甲醇溶解, -20°C 放置, 析出白色固体。母液浓缩再析出固体。两次共得白色固体标题化合物 0.53g。收率 37.8%。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.82(d, J=6.9Hz, 6H), 0.89-1.12(m, 3H), 1.30-1.43(m, 3H), 1.70-1.90(m, 4H), 2.05(m, 1H), 2.96(dd, J=6.5Hz, 14.2Hz, 1H), 3.09(dd, J=5.5Hz, 14.7Hz, 1H), 3.72(s, 3H), 4.85(m, 1H), 6.00(d, J=8.1Hz, 1H), 6.70(d, J=8.4Hz, 2H), 6.90(d, J=8.2Hz, 2H)。

20

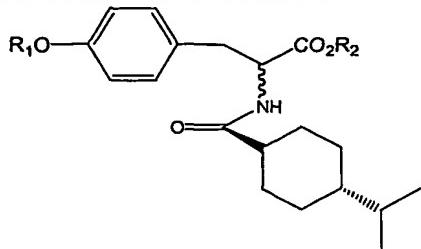
实施例 22: (2R)-2-[N-(反式-4-异丙基环己烷甲酰基)氨基]-3-(4-羟基苯基)丙酸甲酯 ((R)-B)

以 D-酪氨酸甲酯为原料, 操作同上, 得到 (R)-B。

25

权 利 要 求

1. 具有如下式（I）结构的丙氨酸类化合物或其盐：

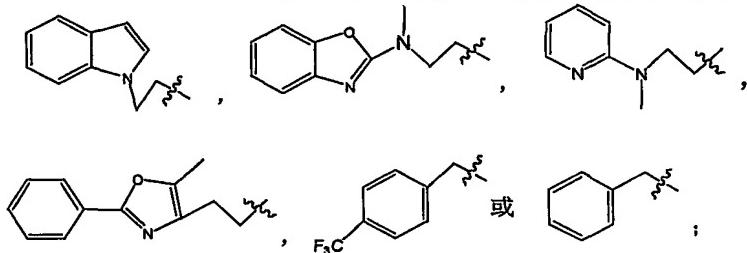


( I )

5

式（I）中，丙氨酸 $\alpha$ 位碳原子的构型为R或S型；

R<sub>1</sub>表示氢原子、可被取代的C<sub>1-6</sub>烷基或选自如下基团的芳香环基或芳香杂环基：



R<sub>2</sub>表示氢原子或可被取代的C<sub>1-6</sub>烷基。

10

2. 如权利要求1所述的丙氨酸类化合物或其盐，选自：

15

(1) (2S)-2-[N-(反式-4-异丙基环己烷甲酰基)氨基]-3-[4-[2-(5-甲基-2-苯基-4-噁唑)乙氧]苯基]丙酸；

20

(2) (2S)-2-[N-(反式-4-异丙基环己烷甲酰基)氨基]-3-[4-[2-[N-甲基-N-(2-苯并噁唑)氨基]乙氧]苯基]丙酸；

(3) (2R)-2-[N-(反式-4-异丙基环己烷甲酰基)氨基]-3-[4-[2-(5-甲基-2-苯基-4-噁唑)乙氧]苯基]丙酸；

(4) (2R)-2-[N-(反式-4-异丙基环己烷甲酰基)氨基]-3-[4-[2-[N-甲基-N-(2-苯并噁唑)氨基]乙氧]苯基]丙酸；

(5) (2S)-2-[N-(反式-4-异丙基环己烷甲酰基)氨基]-3-[4-[2-(1-吲哚)乙氧]苯基]丙酸；

(6) (2R)-2-[N-(反式-4-异丙基环己烷甲酰基)氨基]-3-[4-[2-(1-吲哚)乙氧]苯基]丙酸；

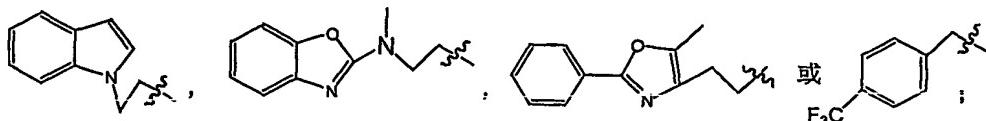
- (7) (2S)-2-[N-(反式-4-异丙基环己烷甲酰基)氨基]-3-[4-(4-三氟甲基苯甲氧)苯基]丙酸;
- (8) (2R)-2-[N-(反式-4-异丙基环己烷甲酰基)氨基]-3-[4-(4-三氟甲基苯甲氧)苯基]丙酸;
- 5 (9) (2S)-2-[N-(反式-4-异丙基环己烷甲酰基)氨基]-3-[4-苯甲氧基苯基]丙酸;
- (10) (2R)-2-[N-(反式-4-异丙基环己烷甲酰基)氨基]-3-[4-苯甲氧基苯基]丙酸;
- (11) (2S)-2-[N-(反式-4-异丙基环己烷甲酰基)氨基]-3-(4-丁氧苯基)丙酸;
- (12) (2R)-2-[N-(反式-4-异丙基环己烷甲酰基)氨基]-3-(4-丁氧苯基)丙酸;
- (13) (2S)-2-[N-(反式-4-异丙基环己烷甲酰基)氨基]-3-(4-乙氧苯基)丙酸;
- 10 (14) (2R)-2-[N-(反式-4-异丙基环己烷甲酰基)氨基]-3-(4-乙氧苯基)丙酸;
- (15) (2S)-2-[N-(反式-4-异丙基环己烷甲酰基)氨基]-3-(4-甲氧苯基)丙酸;
- (16) (2R)-2-[N-(反式-4-异丙基环己烷甲酰基)氨基]-3-(4-乙氧苯基)丙酸;
- (17) (2S)-2-[N-(反式-4-异丙基环己烷甲酰基)氨基]-3-(4-羟基苯基)丙酸;
- (18) (2R)-2-[N-(反式-4-异丙基环己烷甲酰基)氨基]-3-(4-羟基苯基)丙酸;
- 15 (19) (2S)-2-[N-(反式-4-异丙基环己烷甲酰基)氨基]-3-[4-[2-[N-甲基-N-(2-吡啶)氨基]乙氧]苯基]丙酸;
- (20) (2R)-2-[N-(反式-4-异丙基环己烷甲酰基)氨基]-3-[4-[2-[N-甲基-N-(2-吡啶)氨基]乙氧]苯基]丙酸;
- (21) (2S)-2-[N-(反式-4-异丙基环己烷甲酰基)氨基]-3-(4-羟基苯基)丙酸甲酯);
- 20 或

(22) (2R)-2-[N-(反式-4-异丙基环己烷甲酰基)氨基]-3-(4-羟基苯基)丙酸甲酯)。

3. 权利要求 1 所述丙氨酸类化合物或其盐的制备方法，其特征在于包括如下步骤：

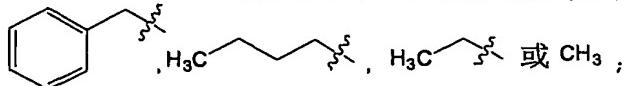
(1) 反式-4-异丙基环己烷甲酸 N-羟基丁二酰亚胺酯与 L-酪氨酸甲酯或 D-酪氨酸甲酯在惰性溶剂中进行缩合反应得到 2-[N-(反式-4-异丙基环己烷甲酰基)氨基]-3-(4-羟基苯基)丙酸甲酯；

(2) 2-[N-(反式-4-异丙基环己烷甲酰基)氨基]-3-(4-羟基苯基)丙酸甲酯与相应的杂环烷基醇或芳香醇进行 Mitsunobu 反应，再用无机碱水解得式 (I) 化合物，其中 R<sub>1</sub> 为



5 R<sub>2</sub>为H; 或

2-[N-(反式-4-异丙基环己烷甲酰基)氨基]-3-(4-羟基苯基)丙酸甲酯与相应的烷基卤化物在碱性条件下进行醚化反应, 得到式(I)化合物, 其中R<sub>1</sub>为



5 R<sub>2</sub>为H; 或

2-[N-(反式-4-异丙基环己烷甲酰基)氨基]-3-(4-羟基苯基)丙酸甲酯水解, 得到式(I)化合物, 其中R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>均为H原子;

(3) 根据需要, 制备成相应的药学上可接受的盐。

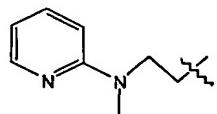
4. 如权利要求3所述的制备方法, 其中所述惰性溶剂选自氯仿、二氯甲烷、乙醚、  
10 四氢呋喃。

5. 如权利要求3所述的制备方法, 其中所述水解反应采用的无机碱选自氢氧化钠、  
氢氧化锂、氢氧化钾、碳酸钠、碳酸钾和碳酸锂; 采用的溶剂选自四氢呋喃-甲醇混合溶  
剂, 或混合醇溶剂, 或氯仿、二氯甲烷或苯。

6. 如权利要求3所述的制备方法, 其中所述醚化反应合适的无机碱选自氢氧化钠、  
15 氢氧化锂、氢氧化钾、碳酸钠、碳酸钾和碳酸锂; 醚化温度-10—180℃; 合适的溶剂选自  
二甲基甲酰胺、DMSO和水; 反应时间为1—72小时。

7. 权利要求1所述丙氨酸类化合物或其盐的制备方法, 其特征在于包括如下步骤:

(1) 2-[N-(反式-4-异丙基环己烷甲酰基)氨基]-3-(4-羟基苯基)丙酸甲酯与氨基受保护的2-甲基氨基乙醇缩合后去保护, 再与过量2-氟吡啶回流缩合, 然后用碱水解得  
20 到式(I)化合物, 其中R<sub>1</sub>为



R<sub>2</sub>为H;

(2) 根据需要, 制备成相应的药学上可接受的盐。

8. 如权利要求7所述的制备方法, 其中所述水解反应采用的无机碱选自氢氧化钠、  
25 氢氧化锂、氢氧化钾、碳酸钠、碳酸钾和碳酸锂; 采用的溶剂选自四氢呋喃-甲醇混合溶  
剂, 或混合醇溶剂, 或氯仿、二氯甲烷或苯。

9. 式(I)所示丙氨酸类化合物或其盐在制备抗II型糖尿病药物上的应用。

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN03/00096

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC7 C07C229/36,227/14,A61K31/198,31/221

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC7 C07C A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	CN1265674A (ELAN PHARM INC) 6.SEP.200(06.09.00) See the whole document	1-9

Further documents are listed in the continuation of Box C.  See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim (S) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

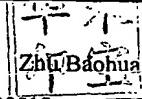
Date of the actual completion of the international search  
15.Oct.2003

Date of mailing of the international search report

**30 OCT 2003 (30.10.03)**

Name and mailing address of the ISA/CN  
6 Xucheng Rd., Jilin Bridge, Haidian District,  
100088 Beijing, China  
Facsimile No. 86-10-62019451

Authorized officer



Telephone No. 86-10-62085518

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
Information on patent family members

International application No.  
PCT/CN03/00096

Patent document Cited in search report	Publication date	Patent family Member(s)	Publication date
CN1265674A	06-09-2000	MX2000000680A1 WO9906434A1 AU8584698A NO200000411A EP1001974A1 BR9812118A ZA9806837A HU200004531A2 NZ502580A US6291453B1 KR2001022414A	2001-10-01 1999-02-11 1999-02-22 2000-03-28 2000-05-24 2000-07-18 2000-07-26 2001-04-28 2001-06-29 2001-09-18 2001-03-15

## 国际检索报告

国际申请号

PCT/CN03/00096

## A. 主题的分类

IPC7 C07C229/36, 227/14, A61K31/198,31/221

按照国际专利分类表(IPC)或者同时按照国家分类和 IPC 两种分类

## B. 检索领域

检索的最低限度文献(标明分类体系和分类号)

IPC7 C07C A61K

包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献

在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称和, 如果实际可行的, 使用的检索词)

## C. 相关文件

类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求编号
A	CN1265674A (伊兰药品公司) 2000 年 9 月 6 日(06.09.00) 参见全文	1-9

 其余文件在 C 栏的续页中列出。 见同族专利附件。

\* 引用文件的专用类型:

- "A" 明确叙述了被认为不是特别相关的一般现有技术的文件
- "E" 在国际申请日的当天或之后公布的在先的申请或专利
- "L" 可能引起对优先权要求的怀疑的文件, 为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件
- "O" 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件
- "P" 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件

- "T" 在申请日或优先权日之后公布的在后文件, 它与申请不相抵触, 但是引用它是为了理解构成发明基础的理论或原理
- "X" 特别相关的文件, 仅仅考虑该文件, 权利要求所记载的发明就不能认为是新颖的或不能认为是有创造性
- "Y" 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 权利要求记载的发明不具有创造性
- "&" 同族专利成员的文件

国际检索实际完成的日期

15,10 月,2003 年

国际检索报告邮寄日期

30.10月2003(30.10.03)

国际检索单位名称和邮寄地址

ISA/CN

中国北京市海淀区西土城路 6 号(100088)

传真号: 86-10-62019451

受权官员

朱宝华  
朱宝华  
朱宝华

电话号码: 86-10-62085581

国际检索报告  
关于同族专利成员的情报

国际申请号  
PCT/CN03/00096

检索报告中引用的专利文件	公布日期	同族专利成员	公布日期
CN1265674A	2000 年 9 月 6 日	MX2000000680 A1	2001-10-01
		WO9906434 A1	1999-02-11
		AU8584698 A	1999-02-22
		NO200000411 A	2000-03-28
		EP1001974 A1	2000-05-24
		BR9812118 A	2000-07-18
		ZA9806837 A	2000-07-26
		HU200004531 A2	2001-04-28
		NZ502580 A	2001-06-29
		US6291453 B1	2001-09-18
		KR2001022414 A	2001-03-15